

Zbigniew Zylicz¹, Małgorzata Krajnik²

¹Dove House Hospice, Chamberlain Road, Hull, 8DH, Wielka Brytania

²Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Wpływ gabapentyny i pregabaliny na objawy inne niż ból oraz drgawki. Przegląd piśmiennictwa

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2008; 7: 179–184

Streszczenie

Mechanizm działania gabapentyny i pregabaliny polega na redukcji ośrodkowej sensytyzacji. Leki te są stosowane w leczeniu takich stanów, jak napady częściowe oraz ból neuropatyczny. Jednakże w ciągu ostatniego dziesięciolecia leki te z powodzeniem wykorzystywano również przy leczeniu wielu innych objawów, jak: świąd, uderzenia gorąca i poty u kobiet w wieku pomenopauzalnym oraz czkawka oporna na inne metody leczenia. Prawdopodobnie wymienione leki są skuteczne także wobec licznych innych objawów, które są związane z ośrodkową sensytyzacją, ale niedostatek danych uniemożliwia sprawdzenie tych hipotez. Zarówno w przypadku gabapentyny, jak i pregabaliny potwierdzono bezpieczeństwo stosowania tych leków.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2009; 3, 1: 12–18

Słowa kluczowe: gabapentyna, pregabalina, nudności, wymioty, świąd, zespół niespokojnych nóg, uderzenia gorąca, poty, czkawka, szum w uszach

Wstęp

Gabapentyna oraz pregabalina to dwa leki, które zostały opracowane niedawno w celu leczenia napadów częściowych [1]. Wydaje się, że obydwa leki są skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego [2]. Chociaż przypominają strukturalnie kwas gamma-aminomasłowy (GABA, *gamma-aminobutyric acid*), nie mają powinowactwa wobec receptorów GABA-A oraz GABA-B ani nie oddziałują na transportery dla GABA. (Szczegółowe ich omówienie znajduje się w publikacji Taylora z 2007 r.) [3].

Oba leki mają wysokie powinowactwo wobec podjednostek α -2- δ napięciозależnych kanałów wapniowych [3]. Przyłączenie do podjednostek α -2- δ

powoduje zmniejszenie uwalniania kwasu glutaminowego z nadmiernie wzbudzonych neuronów [4]. Ponadto gabapentyna oraz pregabalina hamują uwalnianie substancji P w rdzeniu kręgowym, redukując w ten sposób sensytyzację rdzenia kręgowego [5]. Zjawisko redukcji ośrodkowej sensytyzacji potwierdzono na podstawie wyników badań, które prowadzono z udziałem zdrowych ochotników [6].

Oprócz wyżej opisanego działania gabapentyna oraz pregabalina zwiększają stężenie GABA w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Następuje to wskutek stymulacji uwalniania GABA [7] lub zmian metabolizmu GABA zachodzących poprzez interakcje z dekarboksylazą kwasu glutaminowego (GAD, *glutaminic acid decarboxylase*) oraz transaminazą GABA [8].

Adres do korespondencji: dr med. Zbigniew Zylicz

Dove House Hospice

Chamberlain Road, Hull, 8DH, United Kingdom

e-mail: b.zylicz@dovehouse.org.uk

tłumacz: lek. Adam Wysokiński



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2009, 3, 1, 12–18

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Żaden z tych mechanizmów — ani wpływ na napięciозależne kanały wapniowe, ani zwiększenie stężenia GABA w przestrzeni zewnątrzkomórkowej — nie jest swoisty wyłącznie dla napadów drgawek lub bólu i dlatego gabapentyna oraz pregabalina mogą mieć również inne działania farmakologiczne. Najważniejszą cechą gabapentyny oraz pregabaliny jest — dobrze poznany podczas stosowania obydwu leków w skutecznych dawkach farmakologicznych — profil ich bezpieczeństwa.

Zakres artykułu

Gabapentyna oraz pregabalina są zarejestrowane nie tylko w leczeniu napadów częściowych, ale również w terapii neuralgii po przebytych półpaścu, a pregabalina jest zarejestrowana na terenie Europy w leczeniu zaburzeń lękowych [3]. Jednakże, od czasu wprowadzenia na rynek, obydwa leki stały się bardzo powszechnie stosowane w leczeniu innych stanów, niezwiązanych z napadami częściowymi oraz bólem neuropatycznym. W niniejszym artykule przedstawiono analizę dowodów, które potwierdzają słuszność tych zastosowań. Nie omawia się tu jednak objawów występujących w zaburzeniach psychiatrycznych, gdyż zasługują one na odrębną analizę.

Czkawka

Ośrodki wyzwalające czkawkę są zlokalizowane w tworze siatkowatym rdzenia przedłużonego, bocznie do jądra dwuznacznego. Ośrodki te otrzymują impulsy pochodzące z neuronów czuciowych nerwu błędnego i komunikują się z neuronami ruchowymi nerwu błędnego, które zaopatrują między innymi krtani oraz przeponę. Struktury te zostały najlepiej zbadane u kotów [9, 10]. Czkawka nie jest objawem swoistym dla którejś z chorób. Znanych jest ponad 100 różnych stanów, w których przebiegu może występować ten często oporny na leczenie objaw [11]. Wszelkie nasilenie impulsacji pochodzenia obwodowego (podrażnienie, stan zapalny) lub zmniejszenie progu wyładowań neuronów ośrodkowych, niezrównoważone przez ośrodkowe mechanizmy hamujące, może prowadzić do wystąpienia czkawki. Wydaje się, że czkawka może wynikać z sensytyzacji neuronów ośrodkowych, na którą mogą mieć wpływ gabapentyna oraz pregabalina. W ciągu wieków opracowano wiele rozmaitych leków. Większa część z nich zwiększa ośrodkowe hamowanie czkawki. Jednakże wiele z tych leków jest skutecznych jedynie w ostrych napadach czkawki. Leki te są zazwyczaj nieskuteczne w leczeniu przewlekłej, utrzymującej się czkawki, w której

przebiegu dochodzi do przewlekłego podrażnienia aferentnych zakończeń nerwowych. Bódźce te można łagodzić przez podwyższenie pH treści żołądkowej oraz w przełyku dzięki stosowaniu omeprazolu [12]. Kolejną metodą, skuteczną szczególnie w przypadku czkawki pochodzenia „ośrodkowego”, w której przebiegu próg pobudliwości ulega obniżeniu, jest zastosowanie leków przeciwdrgawkowych. W tym zakresie wskazań potwierdzono skuteczność baklofenu — na podstawie wyników małych, prowadzonych metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanych badań klinicznych [13, 14]. Jednakże zastosowanie baklofenu w opiece paliatywnej jest czasami utrudnione ze względu na działania niepożądane (m.in. senność), które są związane z przyjmowaniem tego leku. Ostatnio opisano, że gabapentyna [15–21] oraz, w mniejszym stopniu, pregabalina [22] były skuteczne w kilku grupach pacjentów z przewlekłą czkawką. Działanie to, chociaż powszechnie wykorzystywane, nie zostało zweryfikowane w formalnych kontrolowanych badaniach klinicznych. Leki te mają szybki początek działania, niewiele działań niepożądanych, a przede wszystkim — w porównaniu z innymi lekami — rzadziej powodują interakcje międzylekowe [18]. Dlatego też gabapentyna może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, jak omeprazol [21]. Po przerwaniu leczenia może dojść do nawrotu czkawki [17].

Szum w uszach

Szum w uszach to dokuczliwy dźwięk, który jest odbierany przy braku stymulacji bodźcem akustycznym. Szum w uszach często towarzyszy utracie słuchu i częściej występuje u osób w podeszłym wieku [23]. W niektórych przypadkach przyczyną szumu w uszach są zmiany o podłożu organicznym (np. nerwiak nerwu słuchowego) lub choroby otologiczne (np. choroba Meniere’a). Częściej jednak szum w uszach oraz utrata słuchu współwystępują bez towarzyszących schorzeń lub uszkodzeń strukturalnych; stan taki określa się mianem subiektywnego idiopatycznego szumu w uszach. Nie wiadomo, czy w przebiegu chorób śmiertelnych oraz wyniszczenia częstość występowania szumu w uszach jest zwiększona, ale w niektórych przypadkach objaw ten stwierdza się u pacjentów w stanie terminalnym, a jego leczenie jest wówczas szczególnie trudne. Patogeneza szumu w uszach jest nieznana, a zatem w wielu przypadkach stosowane leczenie nie jest oparte na mechanizmie etiopatogenetycznym. Przedstawiano rozmaite koncepcje dotyczące mechanizmów leżących u podłoża szumu w uszach, między innymi tę, że utrata hamowania centralne-

go prowadzi do stanu, w którym wiele impulsów pochodzenia obwodowego, niekoniecznie akustycznych, jest odczuwanych jako nieprzyjemny dźwięk. Nie wiadomo, czy hipoteza ta powstała przed czy po opublikowaniu pierwszego doniesienia o skuteczności leków przeciwpadaczkowych w leczeniu szumu w uszach. Zapp jako pierwszy opisał wpływ gabapentyny na nasilenie szumu w uszach u jednego z pacjentów [24]. Na podstawie wyników badania przeprowadzonego w *Washington University* stwierdzono, że gabapentyna powoduje zwiększenie punktacji w skali *Tinnitus Handicap Inventory* w grupie 19 pacjentów otrzymujących przez tydzień ten lek w dawce 900 mg na dzień (<http://www.audiotio.com/tinnitus/aaa2000>). Jednakże opis tego badania nigdy nie ukazał się w uznanym czasopiśmie. Na podstawie niekontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego przez Bauera i wsp., stwierdzono, że gabapentyna — podawana w dawce do 2400 mg na dzień — może być skuteczna w leczeniu szumu w uszach, w szczególności jeśli jego występowaniu towarzyszy obecność w wywiadzie urazu akustycznego [25]. W prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym badaniu klinicznym gabapentyny (podawanej w dawce 900–3600 mg) u 59 pacjentów z szumem w uszach, przydzielonych do grupy otrzymującej ten lek, nie zaobserwowano jego korzystnego działania [26]. Podobne wyniki uzyskano w prospektywnym, prowadzonym przez Bakhshae'a i wsp. metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z użyciem gabapentyny, w którym uczestniczyło 30 pacjentów [27]. Dawkę leku stopniowo zwiększano do wartości 900 mg na dzień. Na podstawie wyników tego badania nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy placebo a gabapentyną. W innym badaniu, w którym uczestniczyło 52 pacjentów z szumem w uszach, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej gabapentynę, nie zaobserwowano żadnego wpływu tego leku przyjmowanego w dawce 1800 mg na dzień [28].

Można zatem stwierdzić, że pomimo kilku opisów przypadków sugerujących pozytywny wpływ gabapentyny na szum w uszach, efektu tego nie udało się powtórzyć w kontrolowanych badaniach klinicznych. Nie ma doniesień ani nawet sugestii, że pregabalina mogłaby być skuteczna w leczeniu szumu w uszach.

Uderzenia gorąca oraz pocenie się

Uderzenia gorąca oraz pocenie się są najbardziej dokuczliwymi objawami menopauzy, ale występują również u pacjentów z rakiem piersi oraz

rakiem gruczołu krokowego [29, 30]. Pocenie się jako odrębny objaw występuje w wielu typach chorób nowotworowych, w szczególności w przypadku przerzutów do wątroby oraz u pacjentów otrzymujących opioidy z powodu dolegliwości bólowych [31, 32]. Pocenie się jest częstym działaniem niepożądanym leczenia hormonalnego nowotworów piersi i stercza. Ponieważ leczenie hormonalne może poprawiać rokowanie, nie można zalecać pacjentom niestosowania leków z tej grupy. Wiele uwagi poświęca się poszukiwaniom metod leczenia „uzupełniającego” terapię hormonalną, które umożliwiłoby kontrolowanie tych dokuczliwych objawów. Jedną z odkrytych niedawno metod leczenia jest zastosowanie klonidyny, gabapentyny oraz selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [33]. W opisie kilku przypadków Guttuso odnotował, że gabapentyna była bardziej skuteczna w zakresie leczenia uderzeń gorąca u kobiet w okresie pomenopauzalnym [34]. Badacz ten przeprowadził następnie — kontrolowane placebo — badanie kliniczne, w którego przebiegu obserwacje te zostały potwierdzone [35]. W badaniu uczestniczyło 59 kobiet w wieku pomenopauzalnym, cierpiących na uderzenia gorąca. Wykazano, że gabapentyna powodowała redukcję punktacji w zakresie komponenty oceniającej uderzenia gorąca z 54% do wartości 31% ($p = 0,01$). Dawki gabapentyny, konieczne do uzyskania takich rezultatów, wynosiły do 2700 mg na dzień. W wyniku zakrojonego na dużo szerszą skalę badania klinicznego, w którym uczestniczyło 420 kobiet z rakiem piersi w wywiadzie oraz uderzeniami gorąca w przebiegu leczenia tamoksyfenem, Pandya i wsp. stwierdzili 31-procentową redukcję w zakresie uderzeń gorąca podczas stosowania małej dawki gabapentyny (300 mg na dzień) oraz redukcję na poziomie 46% po zwiększeniu dawki do wartości 900 mg na dzień. W badaniu tym stosowanie placebo skutkowało redukcją o 18%. Wartość p była istotna statystycznie jedynie dla gabapentyny w dawce 900 mg na dzień [29]. W małym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 60 kobiet w wieku pomenopauzalnym, cierpiących na uderzenia gorąca gabapentyna wydawała się równie skuteczna w zakresie łagodzenia tego dokuczliwego objawu jak estrogeny [36]. Podsumowując: dane sugerują, że gabapentyna może być skuteczna w leczeniu uderzeń gorąca u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Dane dotyczące wzmożonego pocenia się u osób z chorobami nowotworowymi są ograniczone do 9 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie po zastosowaniu gabapentyny w dawce do 1800 mg na dzień [37].

Świąd

Istnieją różne mechanizmy powstawania świądu. Jednym z nich jest rozwój świądu w przebiegu neuropatii [38]. Jest zatem logiczne, że gabapentyna została zastosowana w leczeniu takich stanów, jak świąd ramiennie-promieniowy (*brachioradial pruritus*) [39-41] oraz miejscowy świąd środkowej części pleców (*notalgia paraesthetica*) [42]. Mendham i wsp. odnotowali pozytywny wpływ leczenia u 35 dzieci ze swędzącymi bliznami pooparzeniowymi [43]. Ponadto działanie przeciwświądowe obserwowano także w stanach niezwiązanych z neuropatią. Dwudziestu pięciu pacjentów ze świądem w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (*uraemic pruritus*) leczono gabapentyną w skrzyżowanym, kontrolowanym placebo, badaniu klinicznym [44]. U kilku uczestniczących w nim osób uzyskano odpowiedź na leczenie, jednakże ogólny efekt nie osiągnął wymaganego stopnia znamienności statystycznej. W komentarzu do tego badania stwierdzono, że w celu uniknięcia działania nefrotoksycznego gabapentyny lek ten powinien być stosowany w małych dawkach (100 mg) po każdej procedurze hemodializy [45]. Ogólnie uznano, że podawanie gabapentyny jest interesującą opcją terapeutyczną, potencjalnie skuteczną w leczeniu świądu w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek [46-48]. Stwierdzono również, że gabapentyna jest skuteczna w leczeniu świądu o nieznanym przyczynie [49].

Gabapentyna może być skuteczna w redukowaniu świądu spowodowanego przez opioidy [50-52]. Jednakże stwierdzono, że lek ten był nieskuteczny w leczeniu świądu występującego w przebiegu zastoiny żółci — stanu w dużym stopniu wywoływanego przez endogenne opioidy [53]. Co ciekawe, istnieją sugestie, że gabapentyna była skuteczna w kilku przypadkach pacjentów ze skórą postacią chłoniaka z komórek T oraz zespołem Sézary'ego [54]. Jednakże, mimo że nadal jest to niepotwierdzona obserwacja, ma ona szczególne znaczenie, ponieważ dysponujemy jedynie kilkoma innymi lekami skutecznymi w leczeniu tego zespołu, a świąd w jego przebiegu jest bardzo nasilony.

Istnieje niewiele doniesień na temat przeciwświądowego działania pregabaliny [55-57]. Stander i wsp., na podstawie własnych i niepotwierdzonych obserwacji, zasugerowali, że wpływ pregabaliny na świąd jest słabszy od obserwowanego w przypadku zastosowania gabapentyny [58].

Podsumowując: wydaje się, że gabapentyna, ale nie pregabalina, jest skuteczna w leczeniu różnych stanów przebiegających ze świądem, nie tylko tych

związanych z neuropatią oraz uszkodzeniem nerwów. Najważniejszą obserwacją jest skuteczność gabapentyny w leczeniu świądu w przebiegu niewydolności nerek. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia lub odrzucenia tej istotnej informacji.

Zespół niespokojnych nóg

Zespół niespokojnych nóg jest zaburzeniem czuciowo-ruchowym, które charakteryzuje się nieodpartą potrzebą poruszania nogami. Zazwyczaj towarzyszą mu lub są jego przyczyną dokuczliwe i nieprzyjemne doznania czuciowe. Zespół niespokojnych nóg pojawia się lub nasila w trakcie spoczynku lub braku aktywności, a częściowo łagodzi go poruszanie się. Zaburzenie to nasila się w nocy oraz wieczorem. Zazwyczaj w leczeniu tego stanu uzyskuje się odpowiedź po zastosowaniu leczenia dopaminergicznego. Teoretycznie leki o działaniu antydopaminergicznym, które często stosuje się w opiece paliatywnej (m.in. haloperidol i metoklopramid), powinny zwiększać częstość występowania oraz intensywność zespołu niespokojnych nóg. Jednakże, jak dotąd, efekt ten nie został opisany. Zasugerowano, że zespół niespokojnych nóg oporny na dopaminę, może reagować na leczenie gabapentyną, chociaż nie przedstawiono żadnych szczegółowych informacji ani kontrolowanych danych. W jednym z badań porównano skuteczność gabapentyny z ropinirolem, agonistą receptorów dopaminowych, w leczeniu zespołu niespokojnych nóg. Było to badanie randomizowane, ale niekontrolowane placebo. Jego autorzy wykazali, że obydwa leki były równie skuteczne w leczeniu zespołu niespokojnych nóg oraz równie dobrze tolerowane [59]. W dwóch seriach pacjentów stwierdzono, że gabapentyna była skuteczna w leczeniu zespołu niespokojnych nóg oraz drżenia [60, 61]. Na podstawie formalnego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego wykazano skuteczność gabapentyny w leczeniu objawów zespołu niespokojnych nóg. Metaanaliza, w której uwzględniono wszystkie badania kliniczne z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych — w tym również gabapentyny [62] — w leczeniu zespołu niespokojnych nóg, nie przyniosła jednoznacznych wniosków, głównie ze względu na niedostatek danych [63].

Odnotowano, że pregabalina była skuteczna u 16 pacjentów z zespołem niespokojnych nóg [64]. Jednakże w przebiegu tego badania w przypadku 3 innych osób konieczne było przerwanie leczenia z powodu nietolerowanych działań niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia.

Inne objawy

Wydaje się, że gabapentyna jest skuteczna w leczeniu wielu innych objawów, jak: nudności i wymioty [65–68], uzależnienie od alkoholu [69–72], uzależnienie od tytoniu [73], erytromelalgia (czerwienica bolesna kończyn) [74], zespół sztywności kończyn [75], łagodne fasykulacje [76] oraz objawy encefalopatii wątrobowej [77]. Większa część tych obserwacji nie jest jednak poparta kontrolowanymi badaniami klinicznymi.

Wnioski

Mechanizm działania gabapentyny oraz pregabaliny polega na hamowaniu uwalniania neuroprzekazników odpowiedzialnych za ośrodkową sensytyzację. Z tego powodu wymienione leki są potencjalnie skuteczne w leczeniu licznych objawów związanych ze wzmożoną pobudliwością ośrodkowego układu nerwowego. Chociaż większa część danych klinicznych dotyczy gabapentyny, oczekuje się, że działanie pregabaliny wobec tych objawów nie powinno się istotnie różnić. Najważniejszym działaniem gabapentyny oraz pregabaliny jest ich wpływ na różne postacie świądu (m.in. świąd w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek), oporną na leczenie czkawkę oraz uderzenia gorąca u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia pozostałych obserwacji. W ani jednym badaniu nie potwierdzono większej skuteczności pregabaliny w porównaniu z gabapentyną, co oznacza, że jak dotąd, gabapentyna powinna być lekiem preferowanym — z przyczyn ekonomicznych.

Piśmiennictwo

- Elger C.E., Brodie M.J., Anhut H., Lee C.M., Barrett J.A. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2005; 46: 1926–1936.
- Bennett M.I., Simpson K.H. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat. Med.* 2004; 18: 5–11.
- Taylor C.P., Angelotti T., Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha 2$ -delta ($\alpha 2$ delta) subunit as a target for anti-epileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 2007; 73: 137–150.
- Maneuf Y.P., Luo Z.D., Lee K. $\alpha 2$ delta and the mechanism of action of gabapentin in the treatment of pain. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2006; 17: 565–570.
- Fehrenbacher J.C., Taylor C.P., Vasko M.R. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 2003; 105: 133–141.
- Dirks J., Petersen K.L., Rowbotham M.C., Dahl J.B. Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97: 102–107.
- Gotz E., Feuerstein T.J., Lais A., Meyer D.K. Effects of gabapentin on release of gamma-aminobutyric acid from slices of rat neostriatum. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 636–638.
- Goldlust A., Su T.Z., Welty D.F., Taylor C.P., Oxender D.L. Effects of anticonvulsant drug gabapentin on the enzymes in metabolic pathways of glutamate and GABA. *Epilepsy Res.* 1995; 22: 1–11.
- Oshima T., Sakamoto M., Tatsuta H., Arita H. GABAergic inhibition of hiccup-like reflex induced by electrical stimulation in medulla of cats. *Neurosci. Res.* 1998; 30: 287–293.
- Arita H., Oshima T., Kita I., Sakamoto M. Generation of hiccup by electrical stimulation in medulla of cats. *Neurosci. Lett.* 1994; 175: 67–70.
- Souadjan J.V., Cain J.C. Intractable hiccup. Etiologic factors in 220 cases. *Postgrad. Med.* 1968; 43: 72–77.
- Petroianu G., Hein G., Petroianu A., Bergler W., Rufer R. Idiopathic chronic hiccup: combination therapy with cispripide, omeprazole, and baclofen. *Clin. Ther.* 1997; 19: 1031–1038.
- Boz C., Velioglu S., Bulbul I., Ozmenoglu M. Baclofen is effective in intractable hiccups induced by brainstem lesions. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 409.
- Ramirez F.C., Graham D.Y. Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double-blind randomized, controlled, cross-over study. *Am. J. Gastroenterol.* 1992; 87: 1789–1791.
- Tegeler M.L., Baumrucker S.J. Gabapentin for intractable hiccups in palliative care. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2008; 25: 52–54.
- Schuchmann J.A., Browne B.A. Persistent hiccups during rehabilitation hospitalization: three case reports and review of the literature. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2007; 86: 1013–1018.
- Alonso-Navarro H., Rubio L., Jimenez-Jimenez F.J. Refractory hiccup: successful treatment with gabapentin. *Clin. Neuropharmacol.* 2007; 30: 186–187.
- Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Ukmar M., Cazzato G., Bava A. Gabapentin as a drug therapy of intractable hiccup because of vascular lesion: a three-year follow up. *Neurologist* 2004; 10: 102–106.
- Hernandez J.L., Pajaron M., Garcia-Regata O., Jimenez V., Gonzalez-Macias J., Ramos-Estebanez C. Gabapentin for intractable hiccup. *Am. J. Med.* 2004; 117: 279–281.
- Porzio G., Aielli F., Narducci F. i wsp. Hiccup in patients with advanced cancer successfully treated with gabapentin: report of three cases. *N. Z. Med. J.* 2003; 116: U605.
- Petroianu G., Hein G., Stegmeier-Petroianu A., Bergler W., Rufer R. Gabapentin “add-on therapy” for idiopathic chronic hiccup (ICH). *J. Clin. Gastroenterol.* 2000; 30: 321–324.
- Jatzko A., Stegmeier-Petroianu A., Petroianu G.A. $\alpha 2$ - δ ligands for singultus (hiccup) treatment: three case reports. *J. Pain Symptom Manage.* 2007; 33: 756–760.
- Phoon W.H., Lee H.S., Chia S.E. Tinnitus in noise-exposed workers. *Occup. Med. (Lond)* 1993; 43: 35–38.
- Zapp J.J. Gabapentin for the treatment of tinnitus: a case report. *Ear Nose Throat J.* 2001; 80: 114–116.
- Bauer C.A., Brozoski T.J. Effect of gabapentin on the sensation and impact of tinnitus. *Laryngoscope* 2006; 116: 675–681.
- Piccirillo J.F., Finnell J., Vlahiotis A., Chole R.A., Spitznagel E. Jr. Relief of idiopathic subjective tinnitus: is gabapentin effective? *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007; 133: 390–397.
- Bakhshaei M., Ghasemi M., Azarpazhooh M. i wsp. Gabapentin effectiveness on the sensation of subjective idiopathic tinnitus: a pilot study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008; 265: 525–530.

28. Witsell D.L., Hannley M.T., Stinnet S., Tucci D.L. Treatment of tinnitus with gabapentin: a pilot study. *Otol. Neurotol.* 2007; 28: 11–15.
29. Pandya K.J., Morrow G.R., Roscoe J.A. i wsp. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 818–824.
30. Albertazzi P. A review of non-hormonal options for the relief of menopausal symptoms. *Treat. Endocrinol.* 2006; 5: 101–113.
31. Stadie V., Marsch W.C. Itching attacks with generalized hyperhidrosis as initial symptoms of Hodgkin's disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003; 17: 559–561.
32. Meuser T., Pietruck C., Radbruch L., Stute P., Lehmann K.A., Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; 93: 247–257.
33. Clonidine, gabapentin, and some SSRIs effective for hot flashes. *J. Fam. Pract.* 2006; 55: 662.
34. Guttuso T.J. Jr. Gabapentin's effects on hot flashes and hypothermia. *Neurology* 2000; 54: 2161–2163.
35. Guttuso T.Jr., Kurlan R., McDermott M.P., Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 337–345.
36. Reddy S.Y., Warner H., Guttuso T. Jr. i wsp. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108: 41–48.
37. Porzio G., Aielli F., Verna L. i wsp. Gabapentin in the treatment of severe sweating experienced by advanced cancer patients. *Support. Care Cancer* 2006; 14: 389–391.
38. Twycross R., Greaves M.W., Handwerker H. i wsp. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003; 96: 7–26.
39. Bueller H.A., Bernhard J.D., Dubroff L.M. Gabapentin treatment for brachioradial pruritus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1999; 13: 227–228.
40. Winhoven S.M., Coulson I.H., Bottomley W.W. Brachioradial pruritus: response to treatment with gabapentin. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 786–787.
41. Kanitakis J. Brachioradial pruritus: report of a new case responding to gabapentin. *Eur. J. Dermatol.* 2006; 16: 311–312.
42. Loosemore M.P., Bordeaux J.S., Bernhard J.D. Gabapentin treatment for notalgia paresthetica, a common isolated peripheral sensory neuropathy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007; 21: 1440–1441.
43. Mendham J.E. Gabapentin for the treatment of itching produced by burns and wound healing in children: a pilot study. *Burns* 2004; 30: 851–853.
44. Gunal A.I., Ozalp G., Yoldas T.K., Gunal S.Y., Kirciman E., Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, doubleblind trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 3137–3139.
45. Manenti L., Vaglio A. Gabapentin for uraemic pruritus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1278–1279.
46. Manenti L., Vaglio A. Gabapentin use in chronic uraemic itch is in line with emerging pathogenetic hypothesis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 3669–3670.
47. Naini A.E., Harandi A.A., Khanbabapour S., Shahidi S., Seirafiyani S., Mohseni M. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2007; 18: 378–381.
48. Manenti L., Vaglio A., Borgatti P.P. Gabapentin as a therapeutic option in uremic pruritus. *Kidney Int.* 2008; 73: 512 (author reply — 3).
49. Yesudian P.D., Wilson N.J. Efficacy of gabapentin in the management of pruritus of unknown origin. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 1507–1509.
50. Peng P.W., Wijeyesundera D.N., Li C.C. Use of gabapentin for perioperative pain control — a meta-analysis. *Pain Res. Manag.* 2007; 12: 85–92.
51. Ho K.Y., Gan T.J., Habib A.S. Gabapentin and postoperative pain — a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006; 126: 91–101.
52. Sheen M.J., Ho S.T., Lee C.H., Tsung Y.C., Chang F.L. Preoperative gabapentin prevents intrathecal morphine-induced pruritus after orthopedic surgery. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 1868–1872.
53. Bergasa N.V., McGee M., Ginsburg I.H., Engler D. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2006; 44: 1317–1323.
54. Demierre M.F., Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55: 543–544.
55. Thielen A.M., Vokatch N., Borradori L. Chronic hemioral prurigo related to a posttraumatic Brown-Sequard syndrome. *Dermatology* 2008; 217: 45–47.
56. Ehrchen J., Stander S. Pregabalin in the treatment of chronic pruritus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58: S36–37.
57. Porzio G., Aielli F., Verna L. i wsp. Efficacy of pregabalin in the management of cetuximab-related itch. *J. Pain Symptom Manage.* 2006; 32: 397–398.
58. Stander S., Weisshaar E., Luger T.A. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp. Dermatol.* 2008; 17: 161–169.
59. Happe S., Sauter C., Klosch G., Saletu B., Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 82–86.
60. Happe S., Klosch G., Saletu B., Zeitlhofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology* 2001; 57: 1717–1719.
61. Merren M.D. Gabapentin for treatment of pain and tremor: a large case series. *South. Med. J.* 1998; 91: 739–744.
62. Garcia-Borreguero D., Larrosa O., de la Llave Y., Verger K., Masramon X., Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59: 1573–1579.
63. Conti C.F., de Oliveira M.M., Valbuza J.S., Prado L.B., de Carvalho L.B., do Prado G.F. Anticonvulsants to treat idiopathic restless legs syndrome: systematic review. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2008; 66: 431–435.
64. Sommer M., Bachmann C.G., Liebetanz K.M., Schindehutte J., Tings T., Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol. Scand.* 2007; 115: 347–350.
65. Mohammadi S.S., Seyed M. Effects of gabapentin on early postoperative pain, nausea and vomiting in laparoscopic surgery for assisted reproductive technologies. *Pak. J. Biol. Sci.* 2008; 11: 1878–1880.
66. Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J.* 2008; 14: 85–93.
67. Ho K.Y. Gabapentin for postoperative nausea and vomiting prophylaxis. *J. Postgrad. Med.* 2006; 52: 230 (author reply — 1).
68. Guttuso T.Jr., Roscoe J., Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Lancet* 2003; 361: 1703–1705.
69. Roberto M., Gilpin N.W., O'Dell L.E. i wsp. Cellular and behavioral interactions of gabapentin with alcohol dependence. *J. Neurosci.* 2008; 28: 5762–5771.
70. Prince V., Turpin K.R. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine, gabapentin, and nitrous oxide. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008; 65: 1039–1047.

71. Myrick H., Anton R., Voronin K., Wang W., Henderson S. A double-blind evaluation of gabapentin on alcohol effects and drinking in a clinical laboratory paradigm. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2007; 31: 221–227.
72. Furieri F.A., Nakamura-Palacios E.M. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 1691–700.
73. Sood A., Ebbert J.O., Schroeder D.R. i wsp. Gabapentin for smoking cessation: a preliminary investigation of efficacy. *Nicotine Tob. Res.* 2007; 9: 291–298.
74. Pipili C., Cholongitas E. Erythromelalgia in a diabetic patient managed with gabapentin. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 79: e15–16.
75. Holmoy T. Long-term effect of gabapentin in stiff limb syndrome: a case report. *Eur. Neurol.* 2007; 58: 251–252.
76. Forcelini C.M., Rotta F.T., Posenato N. i wsp. Benign fasciculations responsive to gabapentin. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2007; 65: 1015–1017.
77. Prabhakar S., Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J. Gastroenterol.* 2003; 22 (supl. 2): S54–S58.